



TITLE:

各種泌尿器疾患に対する柴苓湯の 臨床効果：線維化疾患を中心として

AUTHOR(S):

志田, 圭三; 今村, 一男; 片山, 喬; 町田, 豊平; 大川, 順
正; 石橋, 晃

CITATION:

志田, 圭三 ...[et al]. 各種泌尿器疾患に対する柴苓湯の臨床効果：線維化
疾患を中心として. 泌尿器科紀要 1994, 40(11): 1049-1057

ISSUE DATE:

1994-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115384>

RIGHT:

各種泌尿器疾患に対する柴苓湯の臨床効果

—線維化疾患を中心として—

泌尿器科疾患に対するツムラ柴苓湯研究会（世話人代表：志田圭三）

群馬大学医学部泌尿器科学教室

志 田 圭 三

昭和大学医学部泌尿器科学教室

今 村 一 男

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

片 山 喬

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

町 田 豊 平

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室

大 川 順 正

北里大学医学部泌尿器科学教室

石 橋 晃

CLINICAL EFFICACY OF SAIREI-TO IN VARIOUS URINARY TRACT DISEASES CENTERING ON FIBROSIS

Keizo Shida

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

Kazuo Imamura

From the Department of Urology, Showa University School of Medicine

Takashi Katayama

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Toyohi Machida

From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine

Tadashi Ohkawa

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

Akira Ishibashi

From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

Research Association on Tsumura Sairei-to in Urinary Tract Diseases

A joint multi-institution study was conducted on the efficacy of Sairei-to, centering on urinary tract fibrosis. The subjects consisted of 18 patients with retroperitoneal fibrosis (including 3 women), 77 patients with plastic induration of penis, 5 patients with sclerotic lipogranuloma (all men), and 67 patients with hemorrhagic cystitis (including 6 men). As a rule, Sairei-to was administered in monotherapy for periods of 4 weeks or longer. Efficacy was most pronounced in the patients with sclerotic lipogranuloma and plastic induration of penis, with overall improvement rates (percentage of patients with ratings of effective or better) of 80% in the former and 77.9% in

the latter group. The overall improvement rate in the patients with retroperitoneal fibrosis was 61.1%. In the above diseases, there were numerous patients concurrently administered drugs such as antiinflammatory enzyme preparations and corticoid preparations, and the improvement rates were somewhat higher in these patients treated concurrently with other drugs. Outstanding efficacy was also seen in hemorrhagic cystitis. Dividing the patients into irradiation and non-irradiation groups, respective overall improvement rates of 77.8% and 82.8% were obtained, with the non-irradiation group showing a slightly higher rate. The non-irradiation group showed slightly higher improvement rates in the subjects treated concurrently with drugs such as antibacterial drug. Conversely, the irradiation group showed significantly superior rates for monotherapy. Side effects such as mild gastrointestinal disturbances were seen in only 13 of 167 patients (7.8%), and the utility of this drug in treatment of the above diseases should be held in high regard.

(Acta Urol. Jpn. 40: 1049-1056, 1994)

Key words: Sairei-to, Retroperitoneal fibrosis, Plastic induration of penis, Sclerotic lipogranuloma, Irradiation cystitis

緒 言

柴苓湯は抗炎症、抗アレルギー作用を有することから、ステロイド剤投与が適応とされる各種の疾患に試みられている¹⁾。泌尿器科領域での適応疾患としては後腹膜線維化症、形成性陰茎硬化症、硬化性脂肪肉芽腫、出血性膀胱炎（特に放射性膀胱炎）が考えられる。今回、全国65施設協力のもと、上記4疾患を取り上げ open trial で柴苓湯の有用性を検討し、集計結果がえられたので報告する。なお、本試験は世話人が設定した臨床試験調査計画に則り進められたものである。

対象および方法

a) 対象患者：1990年4月より1991年3月までの1年間に別表（Table 1）65施設を受診し、上記疾患の診断にて治療、経過観察がなされた167症例（後腹膜線維化症—18、形成性陰茎硬化症—77、硬化性脂肪肉芽腫—5、出血性膀胱炎—67例）。

b) 薬剤投与：ツムラ柴苓湯[®]1日3回、1回3gを食前または食間に経口投与（合方の場合は、小柴胡湯2.5gおよび五苓散2.5gを投与）。原則として消炎酵素剤、ステロイド剤、抗菌剤等の併用は禁止とした。

c) 臨床検査と観察項目：原則として、薬剤投与前、2週後、4週後、12週後に自覚症状と他覚所見の経過推移を検討した。なお、各疾患における記載項目と検査事項は Table 2 のごとくである（Table 2）。

d) 重症度基準、改善度ならびに総合評価：自覚症状と他覚所見の重症度については「3—高度、2—中等度、1—軽度、0—なし」の4段階で評価し、治療経過におけるそれぞれの改善度については治療前との比較から表示のごとく5段階評価を行った。さらに、全般改善度については自覚症状、他覚所見両者の改善

度を総合して同様5段階評価を行った。安全度については、副作用および臨床検査異常値出現を総合して4段階評価を行い、さらに、全般改善度と安全度とを総合して4段階評価の有用度を設定した。なお、総合的臨床効果の指標として表示のような全般改善率と有用率を設定した（Table 3）。

結 果

a) 後腹膜線維化症：検討18症例の平均年齢は61.3歳、大半が男子症例（男子15例、女子3例）。本症発病の誘因とも考えられるものとして2例に後腹膜臓器手術の既往が、1例に腹部大動脈瘤の合併が確認されている。なお、本疾患の前治療として5例に両側尿管剝離術等が施行されていた。治療の原則は、未治療症例に対する柴苓湯単独投与であるが、8例において試験直前まで抗菌剤・コルチコイド剤等投与が行われており、また、治療中にあっても抗菌剤、コルチコイド剤等の併用が8例になされている（Table 4）。主要な自覚症状は上部尿路停滞・腎不全に起因する腰痛と全身倦怠である。有効症例では治療開始後早くも2週で軽快ないし消失がみられているが、全体としては効果不十分で、やや有効以上の改善がみられたものは18例中10例（56%）に過ぎなかった。他覚所見としては画像診断で確認される上部尿路停滞像と後腹膜結合組織増殖像である。他覚所見改善の推移は自覚症状に較べかなり遅く、やや有効以上の改善症例は4週時点では1/3、12週時点では1/2であった。自、他覚総合した全般改善度において、18例中11例がやや有効以上の改善であった（改善率：61.1%）。なお、副作用出現は軽度3例のみであり、有用以上が18例中9例の成績であった（有用率：50%）。単独投与群と他剤併用群とを比較してみると、併用群の改善度は少しく良好であった。しかしながら、試験前に諸種薬剤投与を受けてい

Table 1. List of member organizations

施設名		氏名	施設名		氏名
1. 帯広厚生病院		坂下 茂夫	36. 中部労災病院		小谷 俊一
2. 岩手医科大学		久保 隆			成島 雅博 (現：名鉄病院)
3. 東北大学医学部		折笠 精一	37. 三重大学医学部		川村 寿一
4. 群馬大学医学部		山中 英寿			亀田 晃司 (現：済生会 松阪病院)
5. 上毛泌尿器科記念全衆会病院		志田 圭三*	38. 市立長浜病院		村中 幸二 (現：福井医科大学)
6. 群馬県立ガンセンター 東毛病院		佐藤 仁	39. 奈良県立医科大学		岡島英五郎 大園誠一郎
7. 館林厚生病院		加藤 宣雄	40. 関西医科大学		小松 洋輔 大原 孝
8. 公立富岡総合病院		柴山勝太郎	41. 大阪大学医学部		奥山 明彦
9. 自治医科大学		徳江 章彦			中野 悦次 (現：市立豊中病院)
10. 牛久愛和総合病院		中條 弘隆			小出 卓生 (現：市立池田病院)
11. 北里研究所メディカルセンター病院		黒川 純	42. 大阪市立大学医学部		前川 正信 岸本 武利
12. 日本医科大学		秋元 成太			安本 亮二 (現：大阪市立十三市民病院)
13. 東京大学医学部分院		村橋 勲 (現：東京警察病院)	43. うえに病院		中谷 浩
14. 東京女子医科大学		東間 紘	44. 和歌山県立医科大学		大川 順正** 上門 康成
15. 東京慈恵会医科大学		町田 豊平** 池本 庸	45. 和歌山労災病院		藤永 卓治
16. 東京慈恵会医科大学附属青戸病院		小野寺昭一	46. 国保日高総合病院		深谷 俊郎
17. 昭和大学医学部		今村 一男**	47. 兵庫県立成人病センター		藤井 昭男
18. 佼成病院		川口 安夫 (現：川口病院)	48. 三木市民病院		岡田 弘
19. 日本赤十字社医療センター		小島 弘敬	49. 近畿中央病院		中村 正広 (現：浅見クリニック)
20. JR 東京総合病院		吉田 正林	50. 広島市民病院		城仙泰一郎
21. 大森赤十字病院		和田 鉄郎 (現：東京慈恵会医科大学)	51. 国立福山病院		松木 暁
22. 横浜市立大学医学部		穂坂 正彦 執印 太郎	52. 山口赤十字病院		永田 一夫 山川 弦一郎
23. 横浜市立市民病院		福島 修司	53. 徳島大学医学部		香川 征
		森山 正敏 (現：横須賀共済病院)			浜尾 巧 (現：小松島赤十字病院)
24. 横浜栄共済病院		白井 千博	54. 徳島市民病院		前林 浩次
25. 北里大学医学部		石橋 晃**	55. 愛媛大学医学部		竹内 正文 横山 雅好
26. 東海大学医学部		河村 信夫 増田 愛一郎	56. 高松赤十字病院		湯浅 誠
27. 富山医科薬科大学医学部		片山 喬**	57. 九州大学医学部		熊澤 浄一 山下 博志
28. 金沢医科大学		津川 龍三 池田 龍介	58. 九州中央病院		長谷川 淑博
29. 福井医科大学		岡田 謙一郎	59. 国立福岡中央病院		平田 耕造 森田 一喜朗
		鈴木 裕志 (現：中村病院)	60. 北九州市立医療センター		安東 定
30. 静岡赤十字病院		置塩 則彦 柳岡 正範	61. 佐賀県立病院好生館		萱島 恒善
31. 浜松医科大学		河辺 香月 (現：東京大学医学部)			永田 進一 (現：永田内科泌尿器科)
		北川 元昭 (現：藤枝市立志太総合病院)	62. 五島中央病院		松尾 良一 (現：佐世保市立総合病院)
32. 総合病院聖隷三方原病院		畑 昌宏	63. 荒尾市民病院		田宮 三郎
33. 名古屋大学医学部		三宅 弘治			大森 皓一 (現：大森病院)
34. 国立名古屋病院		吉田 和彦	64. 国立熊本病院		山本 敏廣
35. 半田市立半田病院		小林 峰生	65. 熊本赤十字病院		高野 信一

(順不同)

志田, ほか：泌尿器線維化疾患・柴杏湯

Table 2. Observation and test items

自覚症状		検査と他覚所見
後腹膜線維化症	腰痛, 全身倦怠感	画像診断 (IVP, CT, MRI (*)) —上部尿路と後腹膜腫瘍の検索 尿検査
	悪心・嘔吐, 下痢, 食欲不振	
形成性陰茎化結症	勃起時疼痛, 陰茎弯曲	触診—陰茎硬結の程度 —勃起時の陰茎弯曲
硬化性脂肪肉芽腫	下腹部痛, 局所の疼痛, 腫瘍の大きさ	触診, 画像診断 (*) —腫瘍の大きさと広がり
出血性膀胱炎	排尿痛, 排尿回数, 残尿感	尿検査
	血尿, 排尿後不快感, 下腹部痛	

(備考) *—可能な症例に施行.

Table 3. Overall evaluation standards
(primary physician's assessment)改善度 (自覚症状, 他覚所見ならびに全般改善度):
1—著効, 2—有効, 3—やや有効, 4—不変, 5—悪化

安全度:

1—副作用なし, 2—副作用あるも継続可能
3—副作用あり薬剤減量, 4—服用中止

有用度:

1—きわめて有用, 2—有用
3—やや有用, 4—有用とは思わない

(備考) 全般改善率: 全般改善度でやや有効以上と判定された症例数の比率

有用率: 有用度で有用以上と判定された症例数の比率

た群の成績は未治療群に比べ不良であった. また, 前治療として尿管剝離術をうけていた症例ならびに誘因とも考えられる手術既往を持つ症例群の治療成果は誘因不詳症例群に比べ不良であった.

b) 形成性陰茎硬化症: 検討対象77症例の平均年齢は53.2歳 (29~77歳), いうまでもなく全員男子. 既治療症例は26例 (35.6%), 内4例は硬結切除手術にもかかわらず硬結残存のため本試験対象となったものである. これら症例を含め既往治療としては消炎酵素剤, ステロイド剤, 抗菌剤, ビタミンE等の投与が試みられ, いずれも無効と判断された後, 柴苓湯の投与が行われたものである. なお, 今回の治験に際し他薬

Table 4. Retroperitoneal fibrosis cases

症例	前治療 または誘因	現症	確認検査	他剤投与 前—併用	臨床所見改善度 自覚—他覚—全般			安全度	有用度
1—60, 男	両側尿管剝離術*	左水腎	IVP, CT, MRI	(+) (+)	2	4	3	1	2
2—69, 男	両側尿管剝離術* +腹腔内置換術	両側水腎	CT, MRI	(-) (+)	2	4	3	1	2
3—39, 男	同上*	両側水腎	IVP, CT	(-) (+)	4	4	4	3	4**
4—64, 男	同上*	後腹膜腫瘍	IVP, CT	(-) (-)	4	4	4	4	4**
5—75, 男	両側尿管剝離術* +左腎瘻	両側水腎	IVP, CT	(+) (+)	4	4	4	1	4
6—47, 女	後腹膜腫瘍摘出術	右水腎	IVP	(+) (+)	3	3	3	1	3
7—58, 女	子宮癌手術	両側水腎	IVP, CT	(+) (+)	4	4	4	1	4
8—69, 男	腹部大動脈瘤	両側水腎	IVP, CT	(+) (-)	3	1	2	1	2
9—75, 男	不詳	左水腎	IVP, CT, MRI	(+) (+)	1	1	1	1	1
10—69, 男	不詳	左水腎	IVP, 試験開腹生検	(-) (+)	1	1	1	1	1
11—59, 男	不詳	両側水腎	IVP, CT	(-) (-)	1	1	1	1	1
12—33, 女	不詳	両側水腎	IVP, CT	(-) (+)	3	2	2	1	2
13—62, 男	不詳	両側水腎	IVP, CT	(-) (-)	2	2	2	1	2
14—76, 男	不詳	左腎無機能 右水腎	IVP, RP, CT	(-) (-)	4	2	2	1	2
15—73, 男	不詳	左腎無機能 右水腎	IVP, エコー	(-) (-)	2	3	3	1	3
16—54, 男	不詳	両側水腎	IVP, CT	(+) (-)	4	4	4	1	3
17—71, 男	不詳	両側水腎	IVP, CT	(+) (-)	4	5	5	1	4
18—50, 男	不詳	左水腎	IVP, CT	(-) (-)	4	5	5	2	4**

(備考) 他薬剤投与: 前—治験開始直前, 併用治験中併用投与.

*: 前治療として手術が施行された症例.

**: 投与観察期間4週, その他は総て12週.

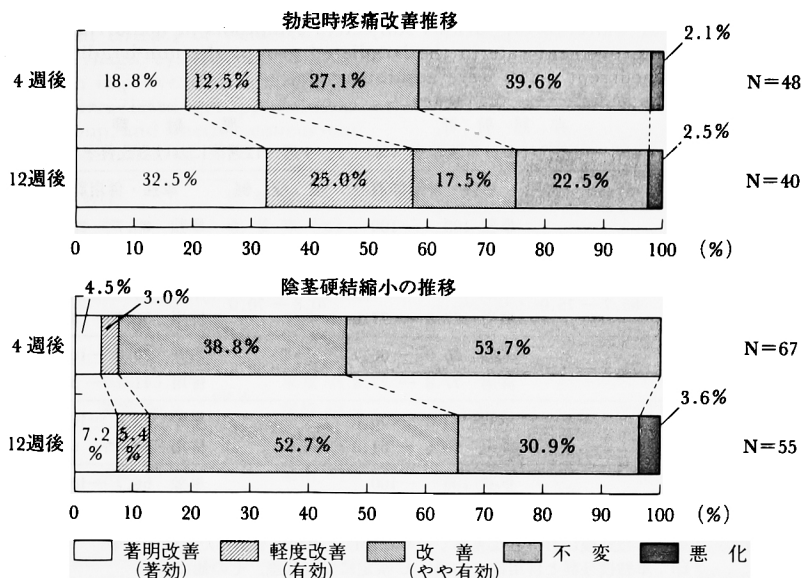


Fig. 1. Clinical efficacy of Sairei-to in plastic induration of penis (1).

全般改善度		自覚所見改善度				
		著効	有効	やや有効	不変	悪化
他覚所見改善度	著効	5	1			
	有効	5	27	1		
	やや有効		2	14	2	
	不変			3	15	1
	悪化					1

□ 著明 ▨ 有効 ▩ やや有効 □ 不変 ■ 悪化
(備考) 全般改善度:

77例中, 著効—5, 有効—33, やや有効—22, 不変—15, 悪化—2例

Fig. 2. Clinical efficacy of Sairei-to in plastic induration of penis (2)

Relationship between the degree of improvement of subjective symptoms, objective symptoms, and overall improvement.

剤との併用が21例みられたが, 大半の54例は柴苓湯単独投与であった (不詳2例). 柴苓湯の効果はきわめて顕著で, 投与1週後に自覚症状である勃起時疼痛が軽減し, 同時に他覚所見である陰茎硬結も縮小したという症例も経験されている. 全般的には自覚症状改善が先行し, 少し遅れて他覚所見の改善が起こり, 4週, 12週と緩徐に改善が進んでゆく傾向が観察された (Fig. 1). 全77症例についてみるに, やや有効以上の自覚症状改善度が58例 (75.3%) にみられ, 同様や

や有効以上の他覚所見改善度も57例 (74.0%) にみられている. また自他覚両者を総合した全般改善度では60例にやや有効以上の判定がなされた (改善率: 77.9%). 7例に軽度副作用がみられ, 40例に有用以上の評価がなされた (有用率: 54.1%) (Fig. 2). 単独投与群と他剤併用群との比較であるが, やや有効以上の全般改善度を示した症例群 (改善率) は, それぞれ72.2%, 95.2%で, 統計的にも併用群が有意に優れていた. 併用群の中でも無効例が排尿困難改善薬のみの服用であったことから, 柴苓湯と消炎酵素剤, ステロイド剤との併用は有効率を高めることが示唆された.

なお, 治験前にこれら薬剤を投与された群と非投与群との間に有意差はみられなかった.

c) 硬化性脂肪肉芽腫: 対象5症例は全員男子で平均年齢は40歳. 2例に手術の既往があり, 内1例は本症にて腫瘍切除術を受けたが, なお腫瘍残存しており

Table 5. Sclerotic lipogranuloma cases

症例	手術既往	改善度			安全度	有用度
		自覚	他覚	全般		
1—67, 男	有 (1)	4	4	4	4	4
2—43, 男	無	1	1	1	1	1
3—35, 男	無	2	2	2	1	2
4—29, 男	有 (2)	2	2	2	1	2
5—26, 男	無	1	1	1	1	1

(備考) 手術既往:

- (1) 一 前立腺全摘術, 舌切除, 頸部リンパ節廓清術
(2) 一 陰囊内腫瘍切除術

Table 6. Effects of Sairei-to on various subjective symptoms in hemorrhagic cystitis
Difference in improvement rate in the irradiated group, the non-irradiated group,
and whether concurrent drugs were administered

	非 照 射 群		照 射 群	
	4 週—12週後における改善率 (%)		4 週—12週後における改善率 (%)	
	全 症 例	単独・併用群別	全 症 例	単独・併用群別
排 尿 痛	92.3—83.3	単独 100 —100 併用 88.9 — 77.8	62.5—61.5	単独 66.7 —100 併用 60.0 — 44.4
排尿後不快感	85.7—75.0	単独 100 — 66.7 併用 77.8 — 77.8	70.8—70.0	単独 83.3 —100 併用 58.3 — 45.5*
残 尿 感	71.5—75.0	単独 60.0 — 66.7 併用 77.8 — 77.8	54.4—58.8	単独 70.0 —100 併用 41.7 — 36.7*
血 尿	84.2—76.9	単独 83.3 — 50.0 併用 84.6 — 81.8	75.8—76.9	単独 93.8 —100 併用 58.8*— 60.0*
下 腹 部 痛	88.9—75.0	単独 100 —100 併用 83.7 — 50.0	52.9—66.6	単独 66.7 —100 併用 45.5 — 50.0

(備考) 4 週後, 12 週後における改善率: やや有効以上の効果を示した症例の比率

* 印: 単独投与群と併用群との間に U 検定にて有意差, その他は N.S.

今回の治験対象となったものである。症例 No. 1 は既往手術に引き続き抗癌剤投与が行われており, 今回の治験でも抗癌剤と柴苓湯との併用であった。臨床効果は自, 他覚ともに改善の微なく, かつ20週時に軽度の胃膨満感出現したので有用性なしと判定, 投与中止した。残りの4例はすべて柴苓湯単独投与にもかかわらず, すばらしい臨床効果がみられている。すなわち, 2例にみられていた局所疼痛はそれぞれ2週後, 4週後に消失している。一方, 陰部腫瘍についてみるに, 2例では4週後に, 残りの2例では12週後に顕著な縮小が観察されている。なお, 4例とも副作用の出現なく“きめて有用—2例, 有用—2例”の判定となっている (Table 5)。

d) 出血性膀胱炎: 対象67症例の内, ほとんどすべては女子症例であり男子症例は6例に過ぎなかった。なお, 諸種の検討は38例の照射性膀胱炎と29例の非照射性膀胱炎の2群に分けて進めた。照射性膀胱炎群 (照射群) では原疾患の関係上, 手術の既往, 合併症の頻度は非照射性膀胱炎群 (非照射群) に較べ高く, 年齢も若干高い傾向を示している (手術既往: 照射群—63.9%, 非照射群—27.6%, 合併症: 照射群—42.4%, 非照射群—27.6%, 年齢: 照射群— 66.2 ± 10.2 , 非照射群— 57.5 ± 16.0 歳)。また, 他薬剤の併用であるが, 両群ともに抗菌剤をはじめ各種の薬剤が投与されているが, 非照射群では治験前, 治験中を問わず併用頻度が高かった (治験前: 非照射群—59.3%, 照射群—42.1%, 治験中: 非照射群—72.4%, 照射群—52.8%)。本剤投与の自覚症状に対する効果は迅速かつ顕

著で, 4週後には排尿痛, 排尿後不快感などすべての膀胱刺激症状について高率に改善がみられている。軽度改善以上に好転した症例の頻度を以て比較検討してみると, 非照射群のほうが照射群よりも治療効果が良好であった (Table 6)。他覚所見である尿検査についてみるに, 尿蛋白, 血尿・膿尿所見ともに順調な改善がみられているが, 両群間での差はみとめられていなかった。なお, 副作用については軽度のものが3例にみられていたのみである (Table 7)。先に述べたように, 本症治験においては他剤併用の頻度が高かった。よって柴苓湯単独投与グループと併用療法グループとに分けて自覚症状改善の推移について検討してみた。まず, 非照射群であるが, 全体とし併用症例が多い傾向にあるものの, 治療効果に関しては単独, 併用両グ

Table 7. Improvement in urinalysis findings after administration of Sairei-to in hemorrhagic cystitis

Percentage of cases that exhibited a one (+) or more RBC・WBC count upon microscopic examination of sediment

		非照射群	照 射 群
赤 血 球	開 始 時	82.1%	88.4%
	4 週 後	36.3%	30.3%
	12 週 後	43.7%	41.3%
白 血 球	開 始 時	35.7%	48.6%
	4 週 後	9.1%	33.4%
	12 週 後	12.4%	32.1%

(備考) 赤血球, 白血球数のほか, 尿蛋白についても有意な改善が見られている。

Table 8. Clinical efficacy of Sairei-to in hemorrhagic cystitis
Differences in improvement and efficacy rates in the irradiated group, the non-irradiated group, and whether concurrent drugs were administered

	非照射群 改善率 (%)			照射群 改善率 (%)		
	全症例	単独 併用	群別	全症例	単独 併用	群別
自覚症状改善	75.8	単独 62.5 併用 80.9		69.4	単独 88.2 併用 52.6	
他覚所見改善	79.3	単独 75.0 併用 80.9		69.4	単独 94.1 併用 63.2	
全般所見改善	82.8	単独 75.0 併用 85.7		77.8	単独 94.1 併用 63.2	
安全度 服用中止例	1/29	単独 0/8 併用 1/21		2/36	単独 1/17 併用 1/19	
有用率	58.6	単独 50.0 併用 61.9		50.0	単独 64.7 併用 36.8	

(備考) 改善率: やや有効以上と判定された症例数の比率。
有用率: 有用以上と判定された症例数の比率。

ループ間に有意差はみられなかった。他方, 照射群では, 排尿後不快感, 残尿感, 血尿の3症状に関して単独投与グループのほうが併用グループよりも有意に良好な治療効果を示しているという興味深い結果がえられている。全般改善率と有用率についても同様の関係がみられている (Table 8)。

考 察

a) 柴苓湯の薬理: 柴苓湯は小柴胡湯と五苓散との合剤であり, その薬理作用としては Fig. 3 のような機序が考えられている²⁾。なかでも特筆されるべきは内因性ステロイド増強作用であり, 従来よりステロイド剤が有効とされる各種の疾患に用いられてきた。一

方, 基礎的検討にて抗肉芽作用 (in vivo 実験), 線維芽細胞増殖抑制作用 (in vitro 実験) の存在も明らかにされていることから³⁾, ステロイド剤長期投与を必要とする難治の線維化疾患への適応が考えられてきた。泌尿器科領域にあっては後腹膜線維化症等が対象疾患となるも, これらは決して多いものではない。よって, 多施設協力し設定された同一の臨床試験実験計画のもと柴苓湯の有用性検討を進めることとなったものである。

b) 形成性陰茎硬化症・硬化性脂肪肉芽腫と後腹膜線維化症: 陰茎は性的交渉の具でもあり特殊な結合組織構成を持っている。陰囊を含め皮下脂肪は全体としてきわめて少なく, その下層の Dartos 筋膜と陰茎筋膜 (Buck 筋膜) との間にはきわめてわずかの脂肪組織が存在しているのみである。さらにその下の陰茎筋膜と海綿体白膜の間には疎な組織があるのみで脂肪組織はまったくみられない。陰茎海綿体の膨張・伸展を容易にするための機構である。この疎な組織間隙のなかに存在する小血管やリンパ管が何らかの原因にて損傷され血漿成分の溢出が起これ線維芽細胞の増殖をきたしたのが形成性陰茎硬化症であり, 同じような事態が脂肪組織を有する陰茎筋膜より外側に起これ脂肪組織をも巻き込んだものが硬化性脂肪肉芽腫である。後腹膜線維化症発症も同様の機序である。後腹膜腔は内腹壁筋膜と腹膜とに広く存在している組織間隙で, その豊富な脂肪組織のなかに大血管系や上部尿路系が包容されている。手術, 血管損傷, 尿溢出等何らかの原因で線維芽細胞の増殖が誘発され脂肪肉芽腫を形成したものである。これら線維化疾患の対象として手術療法もあるが, その進展に免疫機構障害の関与が考えられることからステロイド剤投与が行われてきた。今回の治験で柴苓湯単独は勿論のことステロイド剤, 消炎酵素剤等の併用によりさらに効果が高まったこと

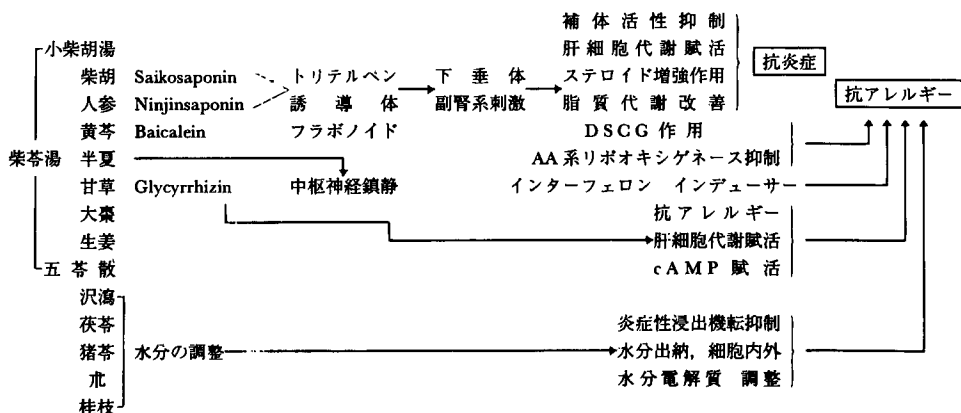


Fig. 3. Pharmacologic effects of Sairei-to (according to Senaga).

は柴苓湯の薬理作用と有効性を裏付けるものである。なお今回の治験はいわゆる“証”を考慮することなく進められ、それにもかかわらず良好な成績がえられている。大胆な解釈が許されるならば線維化症をきたすような体質がこの方剤の証の一つとも推測される。

(付記：個人的情報であるが、TUR-P 施行時の尿道損傷に対し本剤投与を行うと狭窄等後遺症発生を完全に防止することができるとの報告を受けている)。

c) 出血性膀胱炎：膀胱腫瘍を除き、高度の膀胱出血をきたすものとしてはアレルギー性膀胱炎、間質性膀胱炎、cyclophosphamide の副作用によるもの等があるが、特に取り上げられるべきは放射性膀胱炎であろう。悪性腫瘍治療のため施行された放射線療法の後遺症として照射後数年してから起こる難治性の慢性膀胱炎である。主たる病変は膀胱粘膜血管障害 (endoarteritis obliterans) と粘膜層の萎縮であり、血管は屈曲拡張し、しばしばその一部が破綻して大出血をきたす。これら出血性膀胱炎に対しては止血剤、抗菌剤、ステロイド系を含む抗炎症剤等の薬物療法のほか、膀胱内薬液注入や内視鏡的止血凝固等種々の手段がとられている。今回の検討は照射性群と非照射性群に分け柴苓湯投与の効果を検討したものである。全般的にみて照射群にくらべ非照射群により良好な改善がみられ、また同じ非照射群でも抗菌剤などの併用グループにやや良好な成果がえられているのは当然のことと考えられる。ところが、照射群では単独投与での自覚症状・他覚所見の改善が併用グループよりも優れているという一見奇異な現象がみられている。柴苓湯の照射性膀胱炎に対する効果は単なる抗炎症作用によるものではなく、血管・間質を含め細胞代謝系全体の賦活化を介する抜本的かつ強力なものではないかと考えられる。さきの線維化症を含め今回の治験は観察期間も短い。今後各疾患について二重盲検試験などによる効果再確認も必要であろう。

結 語

多施設共同にて泌尿器線維化疾患を中心に柴苓湯の薬効検定を行った。対象は後腹膜線維化症18例(内、女一3例)、形成性陰茎硬化症77例、硬化性脂肪肉芽腫5例(全員男性)と出血性膀胱炎67例(内、男一6例)である。原則として柴苓湯単独4週以上投与。硬化性脂肪肉芽腫と形成性陰茎硬化症において効果が最も顕著、前者で80%、後者で77.9%の全般改善率がみられている(やや有効以上に改善した症例数比率)。また、後腹膜線維化症の全般改善率は61.1%であった。以上の疾患では消炎酵素剤、コルチコイド剤等他剤併

Table 9. The list of side effects

番号	疾患名	種類	合併症	併用薬剤	持続時間	程度	処置	試験薬剤との因果関係	備 考
1	後腹膜線維化症	足関節部痛	有(関節リウマチ)	無	14日	軽度	不必要	起因の可能性あり	服用中止により改善、消失
2	後腹膜線維化症	心窩部不快感、下痢	無	無	25日	軽度	必要	起因の可能性あり	内服治療を必要、投与中止により症状は改善
3	後腹膜線維化症	軟便	無	無	5日	軽度	必要	起因の可能性あり	
4	陰茎形成性化結症	軽度肝機能障害	無	無	不明	軽度	不必要	多分関係なし	GOT 23→31, GPT 26→37
5	陰茎形成性化結症	胃部不快	無	無	10日	軽度	必要	多分関係なし	マーズレン、ガスロン投与にて軽快
6	陰茎形成性化結症	GPTの上昇	有(肝機能障害、 電頭包皮炎)	有(バクシダール、 ケリチロン2号)	不明	軽度	必要	多分関係なし	GPT 64→75
7	陰茎形成性化結症	口渇・口の荒れ	有(消化性潰瘍)	有(ユベラN、 フレドニン)	不明	軽度	必要	多分関係あり	服用中止により軽快
8	陰茎形成性化結症	心窩部痛、食欲不振	無	無	2日	中等度	不必要	多分関係あり	服用中止により症状消失、再度服用にて症状出現
9	陰茎形成性化結症	動悸	無	無	不明	軽度	必要	明らかに関係なし	動悸の原因は心筋症による心房細動で、ジギタリゼーションにて改善
10	放射線性膀胱炎	腎機能障害	有(腎盂腎炎)	有(ホスミシン)	140日	中等度	不必要	起因の可能性あり	本剤によるものか否か不明(BUN 41.5→74, クレアチニン 2.3→5.5)
11	放射線性膀胱炎	舌のしびれ	無	無	不明	中等度	必要	明らかに関係あり	服用中止にて完全消失
12	硬化性脂肪肉芽腫	胃膨満感	有(頸部、肩甲骨痛)	有(ベスタチン)	不明	軽度	不必要	起因の可能性あり	

用症例がかなりみられており、併用群のほうが多少とも改善率が高かった。出血性膀胱炎においても優れた効果がみられている。照射性と非照射性とに分けてみるに全般改善率はそれぞれ77.8%, 82.8%で非照射性群が少しく勝っている。なお、非照射群では抗菌剤等の併用にて多少とも改善率の上昇がみられるが、照射群では反対に単独投与のほうが有意に優れていた。副作用としては167例中12例(7.2%)に軽度の胃腸障害等がみられたのみであり、本剤の上記疾患に対する有

用性は高く評価されるべきであろう (Table 9)。

文 献

- 1) 田代眞一：柴苓湯のステロイド軽減効果とその機序。現代医療学 3：305-312, 1987
- 2) 瀬長良三郎：証の現代医学的解釈に則った柴苓湯の使用についての考え方。小児内科 16：75-82, 1985

(Received on April 1, 1994)
(Accepted on June 27, 1994)